

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-502311

(P2007-502311A)

(43) 公表日 平成19年2月8日(2007.2.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 233/50 (2006.01)	C07D 233/50	4C033
C07D 265/08 (2006.01)	C07D 265/08	4C056
C07D 235/30 (2006.01)	C07D 235/30 A	4C063
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04 103	4C071
C07D 413/12 (2006.01)	C07D 413/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く		

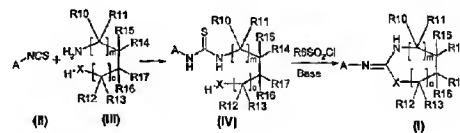
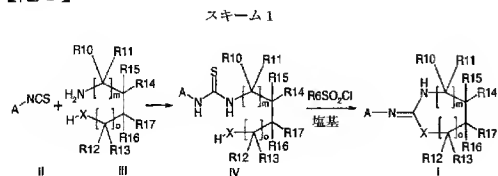
(21) 出願番号	特願2006-529766 (P2006-529766)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成16年5月10日 (2004.5.10)		サノフィー・アベンティス・ドイチュラント
(85) 翻訳文提出日	平成18年1月6日 (2006.1.6)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/004955		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02004/103976		ドイツ連邦共和国デー 65929フラン
(87) 国際公開日	平成16年12月2日 (2004.12.2)		クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ
(31) 優先権主張番号	10323701.1		ユトラーセ50
(32) 優先日	平成15年5月22日 (2003.5.22)	(74) 代理人	100091731
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 複素環化合物の合成法

(57) 【要約】

本発明は、スキーム 1 に示す式 I の複素環化合物を合成する方法に関する。上記の方法によれば、式 II のイソチオシアン酸エステルと式 III の第一級アミンを反応させて式 IV のチオ尿素を得る。次いで、式 IV のチオ尿素を塩基及びスルホン酸を用いて式 I の複素環に変換する。

【化 1】

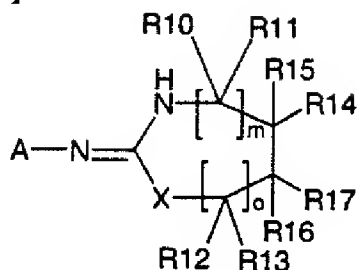


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

10

〔式中、

X は、硫黄、酸素又は N R 5 であり、ここで、R 5 は水素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり；

m 及び o は、それぞれ独立に 0、1 又は 2 であり；

A は、フェニル、ナフチル又はヘテロアリールであり、それらは全て 1、2、3、4 又は 5 個の R 1 1 基で置換されていてもよく、ここで、R 1 1 はそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、CN、NO₂、OH、O (C 1 ~ C 4) アルキル及び COO (C 1 ~ C 4) アルキルから成るグループから選択され、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

20

又は、

A は、(C 1 ~ C 4) アルキル、(C 2 ~ C 5) アルケニル、(C 2 ~ C 5) アルキニル、(C 3 ~ C 8) シクロアルキル、(C 4 ~ C 8) シクロアルケニルであり、ここで、これらの基はそれぞれ独立に (C 1 ~ C 4) アルキル又は (C 3 ~ C 6) シクロアルキルで置換されていてもよく、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロアルケニル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

R 1 4、R 1 5、R 1 6 及び R 1 7 は、それぞれ独立に水素、フッ素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

30

又は、

R 1 4 及び R 1 6 は互いに 1 つの結合を成し；そして

R 1 5 及び R 1 7 は、それらが結合している 2 つの炭素原子と共に芳香族炭素 6 員環を成し、その環の 1 個又は 2 個の炭素原子は窒素で置換されていてもよく、又はチオフェン環を成し、芳香族炭素 6 員環及びチオフェン環は 1、2、3 又は 4 個の R 7 基で置換されていてもよく、ここで、R 7 はそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、CN、NO₂、OH、O (C 1 ~ C 4) アルキル及び COO (C 1 ~ C 4) アルキルから成るグループから選択され、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

又は、

40

R 1 4 及び R 1 6 はそれぞれ独立に水素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；そして

R 1 5 及び R 1 7 は、それらが結合している 2 つの炭素原子と共に 5、6、7 又は 8 員環の飽和炭素環を成し、その環の 1 個又は 2 個の炭素原子は、それぞれ独立に酸素、硫黄、NH 及び N (C 1 ~ C 4) アルキルで置換されていてもよく、且つ、その環は 1、2、3、4、5 又は 6 個の R 8 基で置換されていてもよく、ここで、R 8 はそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、O (C 1 ~ C 4) アルキル及び COO (C 1 ~ C 4) アルキルのグループから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

R 1 0、R 1 1、R 1 2 及び R 1 3 は、それぞれ独立に水素、フッ素又は (C 1 ~ C 4)

50

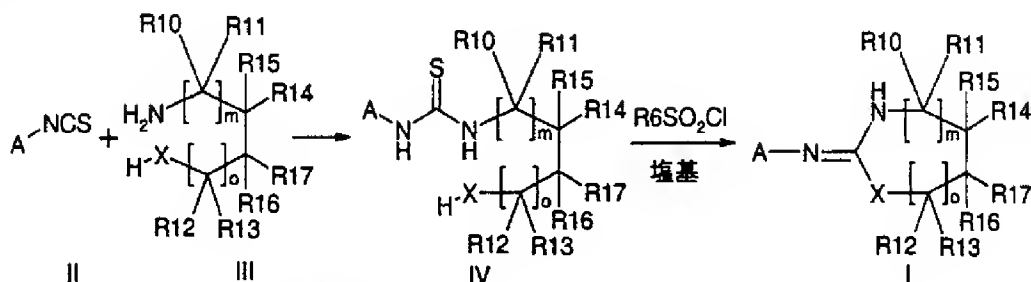
）アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されているとしてもよく；

ここで、A、又はmが0の場合のR 1 5及びR 1 7が一緒になって形成された環のいずれか、又はその両者は芳香環系であり；

そして、Aが無置換のフェニル又は（C 1～C 4）アルキルであり、Xが酸素であり、R 1 4及びR 1 5がそれぞれ独立に水素、（C 1～C 4）アルキル又はベンジルであり、R 1 6及びR 1 7がそれぞれ水素であり、m及びoがそれぞれ0である化合物、及びそれらの互変異性体並びにその塩は除外される]

の複素環を製造する方法であって、その工程が以下の段階：

【化 2】



a) 式IIのイソチオシアン酸エステルを式IIIの第一級アミンと反応させて式IVのチオ尿素を生成する段階；及び

b) 式IVのチオ尿素を、塩化スルホニルのR 6 S O₂ C Iを用いて塩基の存在下で式Iの化合物に変換する段階；

[ここで、式II、III及びIVの化合物中のA、X、n、m及びR 1 0からR 1 7は、それぞれ式Iで定義した通りであり、並びに、

R 6は（C 1～C 4）アルキル、トリフルオロメチル又は無置換の若しくはメチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素若しくはポリマー性の支持体で置換されたフェニルである]

を含む上記の方法。

【請求項 2】

該反応がワンポット反応として行われる、請求項 1 に記載の工程。

【請求項 3】

段階 a) 及び b) がそれぞれ独立に連続式で又は回分式で行われる、請求項 1 又は 2 に記載の工程。

【請求項 4】

Xが酸素又はN R 5である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の工程。

【請求項 5】

XがN R 5である、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の工程。

【請求項 6】

Aがフェニル、チエニル又はイソオキサゾリルであり、その各々が請求項 1 に特定されるように置換されているとしてもよい、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の工程。

【請求項 7】

R 6がフェニル又はp-メチルフェニルである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の工程。

【請求項 8】

段階 b) で使われる塩基が水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の工程。

【請求項 9】

請求項 1 で定義した式 I：

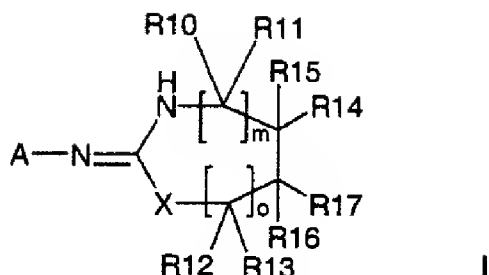
10

20

30

40

【化 3】

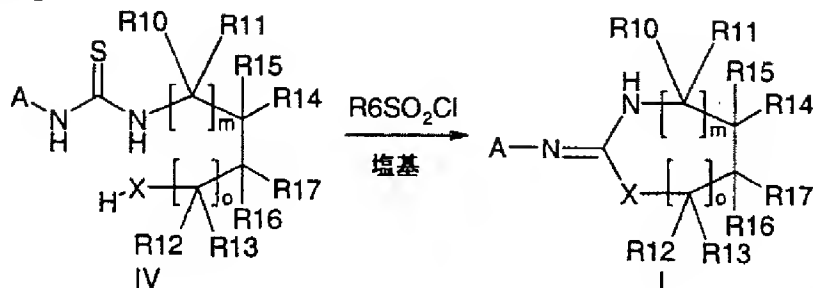


の化合物を製造する方法であって、以下の段階：

10

式IVのチオ尿素を、塩化スルホニル $R6SO_2Cl$ を用いて塩基の存在下で式Iの化合物に変換する段階；

【化 4】



20

ここで、A、X、o、m、R6及びR10からR17は、それぞれ請求項1で定義した通りである；

を含む上記の方法。

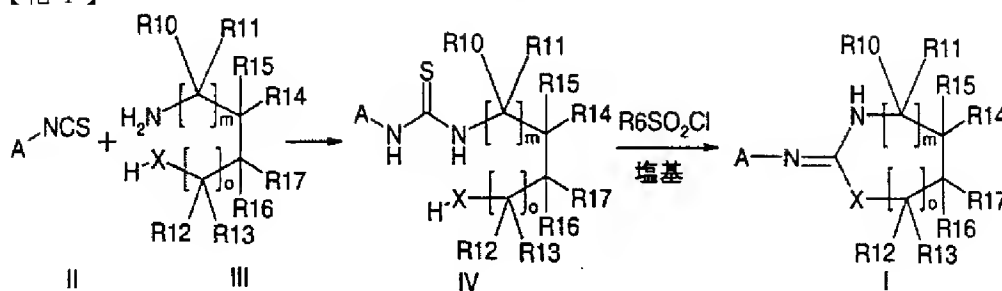
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、スキーム1に示す式Iの複素環化合物を合成する工程を提供する。

【化 1】



30

スキーム 1

40

【0002】

本工程においては、はじめに式IIのイソチオシアン酸エステルを式IIIの第一級アミンと反応させて式IVのチオ尿素を得る。次いで、式IVのチオ尿素を塩基及び塩化スルホニルを用いて式Iの複素環に変換する。

【背景技術】

【0003】

基本的な複素環構造の構築は、有機化学における最も重要な合成方法の一つである。生成した複素環化合物は、とりわけ医薬品の活性成分及び作物保護の活性成分を合成する中間体として、又は直接にそのような活性成分として大きな意義を有する。加えて、迅速な合成は、スクリーニング用の物質の製造において非常に重要であり、時として極めて多様

50

な構造条件を有する類似物の迅速な合成は、合成計画において強く求められている。従って、類似の又は理想的には同一の反応条件下で多数の多様な複素環化合物に導くための中心的な構築単位は、特に自動装置による合成において、とりわけ価値があり大きな意義を有する。

【0004】

チオ尿素から出発する複素環の合成は従来から知られている。しかし、それらの方法は基質の選択に制限があり、又は反応制御、反応後の処理、副生成物除去又は試薬のコストに欠点がある。例えば、1-(2-ヒドロキシエチル)-3-アリールチオ尿素は酸化水銀(II)又は酸化鉛等の重金属誘導体で環化してオキサゾリジン-2-イリデンアリールアミンにすることができる(Jen, et al., J. Med. Chem., 1975(18), 90)。酸触媒を用いた同じ反応では、対応するアリールチアゾリジン-2-イリデンアミンを生成する(Jen, et al., J. Med. Chem., 1975(18), 90)。しかし、重金属の使用は、生成物中への残留がたとえ微量であっても好ましくないため不利である。酸触媒によるチアゾリジンへの変換は、やはり、高温でしかも酸濃度が高い中でしか十分に進行しない。このような過激な条件には、エステル、ニトリル又はケタール等のようなある種の官能基は耐えることができない。

10

【0005】

1-(2-アミノエチル)-3-アリールチオ尿素から出発してイミダゾリジン-2-イリデンアリール誘導体に至る合成は、ヨウ化メチル(Synthesis 1974, 41-42)又はカルボジイミド誘導体(Synthesis 1977, 864)の存在下で成功している。ヨウ化メチルを使う場合の不利な点は、分子内の他の求核中心にも反応する競合反応であること、及び間違えて放出してしまった場合の危険性である。カルボジイミド誘導体の場合は、生成する尿素の除去がしばしば厄介であり、時間がかかる。最近になって比較的多量に使われるカルボジイミド誘導体、例えばEDC(N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド・塩酸塩)又は固相結合DCC(ジシクロヘキシルカルボジイミド)は、やはり、非常に高価であるという難点がある。

20

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明の合成方法は、イソチオシアン酸エステル及びアミノアルコール、アミノメルカプタン並びにジアミンから出発し、中間体として形成されるチオ尿素を経由し、塩化スルホニル及び塩基の存在下で中間の誘導体を環化させることにより、環の大きさが可変である目的の複素環へと導く方法である。これらの試薬は安価で、扱いが容易で過激な反応条件を必要とせず、その後の生成物は簡単な洗浄で容易に除去することができるため、この合成方法は、例えばグラム又はキログラム規模での反応に適している。しかし、この方法は、特に反応制御が単純であるため、通常ミリグラム規模で行われる並行のロボット合成にも採用される。一般に比較的小規模の反応に採用されるこれらの合成方法に対してとりわけ興味があるのは、ポリマーに結合した塩化スルホニルを使用する点であり、装置の観点からは単純なる過と蒸発の工程によって反応生成物の単離が可能になる。

30

【0007】

文献には、同様な工程の方法は、フェニル又はイソチオシアン酸メチルと2-ヒドロキシエチルアミンを反応させてオキサゾリジン-又はチアゾリジン-2-イリデンアミンを生成する反応で非常に具体的に示されている(Tetrahedron Letters 40(1999), 8201; Tetrahedron 57(2001), 7137; Bull. Korean Chem. Soc. 2002(23), 19)。

40

【0008】

これらの条件下においては、意外にも、オキサゾリジン又はチアゾリジン等の5員環を形成できるだけでなく、環の大きさや置換の程度により大きな柔軟性があり、且つ、その合成法は2-ヒドロキシエチルアミンの使用に限定されないということを今や示すことができる。チオ尿素の1つの窒素原子上に少なくとも1つのアリール置換基を有するチオ尿素中間体に限定することによって、環を閉じる工程が非常に選択的になり、チオ尿素の硫

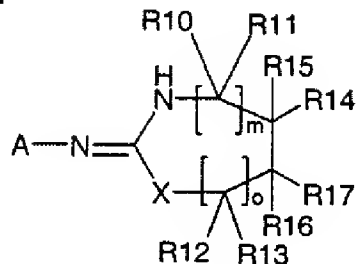
50

黄を失って、一般的にはただ1つの環化した生成物を与える。

【0009】

本発明は、従って式I：

【化2】



I

10

式中、

Xは、硫黄、酸素又はNR₅であり、ここで、R₅は水素又は(C₁~C₄)アルキルであり；

m及びoは、それぞれ独立に0、1又は2であり；

Aは、フェニル、ナフチル又はヘテロアリールであり、それらは全て1、2、3、4又は5個のR₁₁基で置換されていてもよく、ここで、R₁₁はそれぞれの場合独立に(C₁~C₄)アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、CN、NO₂、OH、O(C₁~C₄)アルキル及びCOO(C₁~C₄)アルキルから成るグループから選択され、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

20

又は、

Aは、(C₁~C₄)アルキル、(C₂~C₅)アルケニル、(C₂~C₅)アルキニル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₄~C₈)シクロアルケニルであり、ここで、これらの基はそれぞれ独立に(C₁~C₄)アルキル又は(C₃~C₆)シクロアルキルで置換されていてもよく、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル及びシクロアルケニル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

【0010】

R₁₄、R₁₅、R₁₆及びR₁₇は、それぞれ独立に水素、フッ素又は(C₁~C₄)アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

30

【0011】

又は、

R₁₄及びR₁₆は互いに1つの結合を成し；そして

R₁₅及びR₁₇は、それらが結合している2つの炭素原子と共に芳香族炭素6員環を成し、その環の1個又は2個の炭素原子は窒素で置換されていてもよく、又はチオフェン環を成し、芳香族炭素6員環及びチオフェン環は1、2、3又は4個のR₇基で置換されていてもよく、ここで、R₇はそれぞれの場合独立に(C₁~C₄)アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、CN、NO₂、OH、O(C₁~C₄)アルキル及びCOO(C₁~C₄)アルキルから成るグループから選択され、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

40

【0012】

又は、

R₁₄及びR₁₆はそれぞれ独立に水素又は(C₁~C₄)アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；そして

R₁₅及びR₁₇は、それらが結合している2つの炭素原子と共に5、6、7又は8員環の飽和炭素環を成し、その環の1個又は2個の炭素原子は、それぞれ独立に酸素、硫黄、NH及びN(C₁~C₄)アルキルで置換されていてもよく、且つ、その環は1、2、3、4、5又は6個のR₈基で置換されていてもよく、ここで、R₈はそれぞれの場合独立に(C₁~C₄)アルキル、O(C₁~C₄)アルキル及びCOO(C₁~C₄)アル

50

キルのグループから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

R 1 0、R 1 1、R 1 2 及び R 1 3 は、それぞれ独立に水素、フッ素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、ここで、アルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

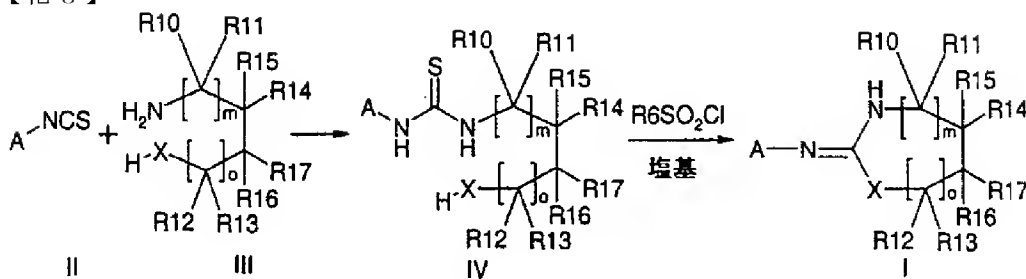
【0013】

ここで、A、又は m が 0 の場合の R 1 5 及び R 1 7 により形成された環のいずれか、又はその両者は芳香環系であり；そして

A が置換基を有しないフェニル又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、X が酸素であり、R 1 4 及び R 1 5 がそれぞれ独立に水素、(C 1 ~ C 4) アルキル又はベンジルであり、R 1 6 及び R 1 7 がそれぞれ水素であり、m 及び o がそれぞれ 0 である化合物、及びそれらの互変異性体並びにその塩は除外される；

の複素環を製造する工程であって、その工程がスキーム 1 に示すような以下の段階：

【化 3】



【0014】

a) 式 II のイソチオシアン酸エステルを式 III の第一級アミンを反応させて式 IV のチオ尿素を生成する段階；及び

b) 式 IV のチオ尿素を、塩化スルホニルの R 6 S O₂ C I を用いて塩基の存在下で式 I の化合物に変換する段階；

ここで、式 II、III 及び IV の化合物中の A、X、n、m 及び R 1 0 から R 1 7 は、それぞれ式 I で定義した通りであり、並びに、

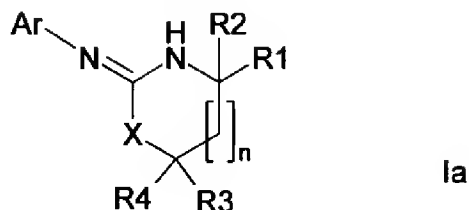
R 6 は (C 1 ~ C 4) アルキル、トリフルオロメチル又は無置換の若しくはメチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素、臭素若しくはポリマー性の支持体で置換されたフェニルである；

を含む工程に関する。

【0015】

本発明の更なる実施態様は、式 I a：

【化 4】



式中、

X は、硫黄、酸素又は N R 5 であり、ここで、R 5 は水素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり；

n は、0、1、2 又は 3 であり；

A r は、フェニル、ナフチル又はヘテロアリールであり、それらは 1、2、3、4 又は 5 個の R 1 1 基で置換されていてもよく、ここで、R 1 1 はそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C N、N O₂、O H、O (C 1 ~ C 4

) アルキル及び C O O (C 1 ~ C 4) アルキルから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

R 1、R 2、R 3 及び R 4 は、それぞれ独立に水素、フッ素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり、このアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

【 0 0 1 6 】

又は、

R 1 及び R 3 は互いに 1 つの結合を成し；そして

R 2 及び R 4 は、それらが結合している 2 つの炭素原子と共に芳香族炭素 6 員環を成し、その環の 1 個又は 2 個の炭素原子は窒素で置換されていてもよく、且つ、その芳香族炭素 6 員環は 1、2、3 又は 4 個の R 7 基で置換されていてもよく、ここで、R 7 はそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、C N、N O₂、O H、O (C 1 ~ C 4) アルキル及び C O O (C 1 ~ C 4) アルキルのグループから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく、ここで n は 0 であり；

【 0 0 1 7 】

又は、

R 1 及び R 3 はそれぞれ独立に水素又は (C 1 ~ C 4) アルキルであり；そして

R 2 及び R 4 は、それらが結合している 2 つの炭素原子と共に飽和炭素 5、6、7 又は 8 員環を成し、その環の 1 個又は 2 個の炭素原子は酸素、硫黄、N H 及び N (C 1 ~ C 4) アルキルで置換されていてもよく、且つ、その環は 1、2、3、4、5 又は 6 個の R 8 基で置換されていてもよく、ここで、R 8 は、それぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、O (C 1 ~ C 4) アルキル及び C O O (C 1 ~ C 4) アルキルのグループから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；

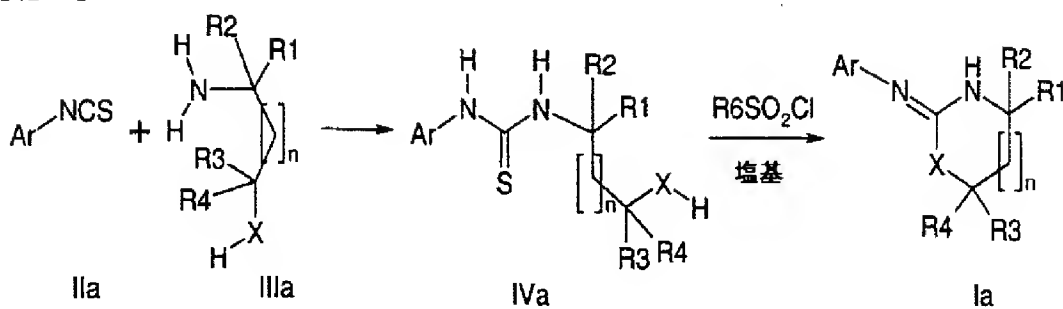
ここで n は 0 であり；

A r が無置換のフェニルであり、X が酸素又は硫黄であり、R 1 及び R 2 がそれぞれ独立に水素、(C 1 ~ C 4) アルキル又はベンジルであり、R 3 及び R 4 がそれぞれ水素であり、n が 0 である化合物、及びそれらの互変異性体並びにその塩は除外される；

【 0 0 1 8 】

の複素環を製造する工程であって、スキーム 2 に示すような以下の段階；

【化 5】



スキーム 2

【 0 0 1 9 】

a) 式 II a のイソチオシアン酸芳香族エステルを式 III a の第一級アミンと反応して式 IV a のチオ尿素を生成する段階；及び

b) 式 IV a のチオ尿素を、塩化スルホニルの R 6 S O₂ C l を用いて塩基の存在下で式 I a の化合物に変換する段階；

ここで、式 II a、III a 及び IV a の化合物中の A r、X、n 及び R 1 から R 4 は、それぞれ式 I a で定義した通りであり、並びに、

R 6 は無置換の又はメチル、トリフルオロメチル、フッ素、塩素若しくは臭素で置換されたフェニルである；

を含む工程に関する。

【0020】

式Iaの化合物は式Iの化合物に包含され；同様に式IIa、IIIa及びIVの化合物はそれぞれ式II、III及びIVの化合物に包含される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

工程段階a)は連続式又は回分式に行うことができる。式IIのイソチオシアン酸エステルと式IIIの第一級アミンとの反応は、溶剤又は希釈剤の存在下で、又は溶剤の添加無しで行うことができる。溶剤の存在下で行うことが好ましい。各種の溶剤、例えば脂肪族又は芳香族の炭化水素、塩化メチレン等の塩素化炭化水素、酢酸エチル等のエステル、アルコール又はエーテルを使うことができる。特に全反応がワンポット反応として行われる場合、溶剤としてエーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、又はエチレングリコールジメチルエーテル等のエチレングリコールエーテルの使用が好ましい。また、2種又はそれ以上の溶剤を混合して使うこともできる。工程段階a)の反応の温度は、好ましくは0℃から使用する溶剤の沸点まで、より好ましくは20℃から60℃であり、例えば室温程度の温度である。式IIのイソチオシアン酸エステルと式IIIの第一級アミンは、例えばモル比で1対1.1から1対0.9、好ましくはほぼ等モル量で使用される。しかし、例えばXがNR5の場合、副反応を抑えるために過剰の式IIIのアミンを使うこともできる。

10

【0022】

工程段階b)は連続式又は回分式に行うことができる。一般に、式IVのチオ尿素から式Iの化合物への変換は、溶剤又は希釈剤の存在下で行われる。各種の溶剤、例えばエステル又はエーテルを使うことができるが、好ましくはエーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、又はエチレングリコールジメチルエーテル等のエチレングリコールエーテルを使用することができる。使用する溶剤は、例えば水でもよい。また、2種又はそれ以上の溶剤の混合物、例えば水と前記のエーテルの1種との混合物のような、水と1種又はそれ以上の有機溶剤との混合物を使うこともできる。反応は単相反応又は二相反応として進行する。工程段階b)の反応の温度は、好ましくは0℃から35℃、より好ましくは室温程度の温度である。式IVのチオ尿素と塩化スルホニルのR6SO₂C1は、例えばモル比で1対1.4から1対0.9の間、好ましくは例えばほぼ1対1.1のように1対1から1対1.2の間で使われる。ポリマー結合の塩化スルホニルを使う場合は、その比は1対1から1対4の間、好ましくは1対1.5から1対2.5の間である。工程段階b)の式IVのチオ尿素と塩基のモル比は、例えば1対4から1対1の間、好ましくは1対3から1対2の間、例えばほぼ1対2.5である。工程段階b)で使われる塩基は種々の無機又は有機化合物でよく、例えば塩基性アルカリ金属化合物又はアルカリ土類金属化合物、特に金属水酸化物、又はアミン又は水酸化アンモニウム等である。塩基として塩基性のナトリウム化合物又はカリウム化合物の使用が好ましく、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウムが好ましい。水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムの水溶液であって、例えば水酸化物の濃度が0.1から10モル、好ましくは約1モルの水溶液を使うのが有利である。

20

30

40

【0023】

反応混合物は、2つの工程段階a)及びb)の各々が終了する毎に処理してよい。しかし、本発明の工程による式Iの化合物は、ワンポット反応によって、ステップa)で形成される式IVのチオ尿素を単離することなしに合成することができ、反応処理は両工程段階の終了後のみに行われる。生成物を処理し、必要に応じて、抽出、ろ過、pH分離、クロマトグラフィー又は結晶化及び通例の乾燥等の慣用的な方法で精製する。

【0024】

出発物質である式II及び式IIIの化合物は、市販されているか、又は文献に記載されていて当業者に周知の方法に従って、又は類似の方法で製造することができる。出発化合物には、保護された形又は前駆体の形の官能基が含まれてもよく、それらは次いで本発明の

50

工程で製造される式 I の化合物において、目的の基に変換することができる。適切な保護基の手法については、当業者は周知している。例えば、X が NR₅ である式 III の化合物において、NHR₅ 基はアセチル、トリフルオロアセチル又はトリチル基によって保護されてもよく、工程段階 b) を実施する前に脱保護が行われる。

【0025】

X は、好ましくは NR₅ 又は酸素であり、より好ましくは NR₅ であり、最も好ましくは NH である。

【0026】

A が芳香族である場合の A 基及び A_r 基は、好ましくはフェニル又は単環の複素環芳香族であり、より好ましくはフェニル又は、例えばチオフェン若しくはイソオキサゾール等の複素 5 員環芳香族であり、それらの基は全て無置換でも置換されていてもよい。芳香族の A 基及び A_r 基上の置換基は、好ましくはそれぞれ独立に (C₁~C₄) アルキル、フッ素、塩素、臭素及び O (C₁~C₄) アルキルのグループから選択され、そのアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよい。A_r 及び芳香族 A 基上の特に好ましい置換基は、それぞれの場合独立にメチル、塩素又は臭素である。

10

【0027】

A が非芳香族である場合、好ましくは (C₁~C₄) アルキル、(C₂~C₅) アルケニル、(C₃~C₅) シクロアルキル又は (C₄~C₈) シクロアルケニルであり、より好ましくは (C₁~C₄) アルキル又は (C₃~C₅) シクロアルキルであり、全ての基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよい。非芳香族 A 基上の置換基は、好ましくは (C₁~C₄) アルキルである。

20

【0028】

n、m 及び o は、好ましくはそれぞれの場合独立に 0 又は 1 であり、より好ましくは 0 である。

【0029】

R₁₄、R₁₅、R₁₆ 及び R₁₇ は、好ましくはそれぞれ独立に水素又はメチル、より好ましくは水素であり、又は R₁₄ 及び R₁₆ は共に 1 つの結合を成し、R₁₅ 及び R₁₇ は芳香族 6 員環、好ましくはベンゼン環、若しくはチオフェン環を形成し、芳香族 6 員環及びチオフェン環は無置換でも 1、2、3 又は 4 個の互いに独立の R₇ 基で置換されていてもよく、又は R₁₄ 及び R₁₆ はそれぞれ独立に水素又はメチルであり、R₁₅ 及び R₁₇ は飽和の 5 又は 6 員環、好ましくはシクロペンタン環又はシクロヘキサン環を形成し、その環は 1、2、3、4、5 又は 6 個の互いに独立の R₈ 基で置換されていてもよい。

30

【0030】

式 I、III 又は IV の化合物においては、いずれの場合も、A が芳香族であり、又は m が 0 であって、R₁₅ 及び R₁₇ はそれらが結合している 2 つの炭素原子と共に芳香族炭素 6 員環を形成し、その環の 1 個又は 2 個の炭素原子が窒素で置換していてもよく、若しくはチオフェン環を形成するか、又は A 並びに R₁₅ 及び R₁₇ とそれらが結合している 2 つの炭素原子で形成する環の両者は、それぞれ芳香環系を形成する。

【0031】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は、好ましくはそれぞれ独立に水素又はメチル、より好ましくは水素であり、又は R₁ 及び R₃ は共に 1 つの結合を形成し、R₂ 及び R₄ は芳香族 6 員環、好ましくはベンゼン環を形成し、その芳香族 6 員環は無置換又は 1、2、3 又は 4 個の互いに独立した R₇ 基で置換されていてもよく、又は R₁ 及び R₃ はそれぞれ独立に水素若しくはメチルであり、R₂ 及び R₄ は飽和の 5 若しくは 6 員環、好ましくはシクロペンタン環若しくはシクロヘキサン環であり、その環は 1、2、3、4、5 又は 6 個の互いに独立した R₈ 基で置換されていてもよい。

40

【0032】

R₅ は好ましくは水素又はメチル基、より好ましくは水素である。

【0033】

50

R 7 は、好ましくはそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル、フッ素、塩素、臭素、OH 及び O (C 1 ~ C 4) アルキルのグループから選択され、ここでアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよく；R 7 置換基は、より好ましくはそれぞれ独立にフッ素、塩素、メチル、メトキシ、CF₃ 又は OH である。

【0034】

R 8 は、好ましくはそれぞれの場合独立に (C 1 ~ C 4) アルキル及び O (C 1 ~ C 4) アルキルのグループから選択され、ここでアルキル基の水素原子の一部又は全部はフッ素原子で置換されていてもよい。

【0035】

R 10、R 11、R 12 及び R 13 は、好ましくはそれぞれ独立に水素、メチル又はエチルであり、より好ましくは水素である。

10

【0036】

塩基は、好ましくは塩基水溶液、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンであり、より好ましくは金属水酸化物の水溶液、特に水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム溶液である。

【0037】

塩化スルホン R 6 SO₂C 1 は無置換の又は置換された塩化ベンゼンスルホン又は塩化アルキルスルホンであり、R 6 は好ましくはメチル、フェニル、p-トリル又はポリマーに結合したフェニルである。

【0038】

20

ポリマー結合の塩化スルホンは、一般には例えば塩化ベンゼンスルホン等の芳香族の塩化スルホンであり、フェニル基はポリマー性支持体、例えばポリスチレン、特に架橋ポリスチレンにより置換される。例えば、Novabiochem 社から販売されている塩化スルホンポリスチレンを使うことができる。この場合、ベンゼンスルホン酸が 100 ~ 200 メッシュのスチレンと 1 % DVB の共重合体に結合している。

【0039】

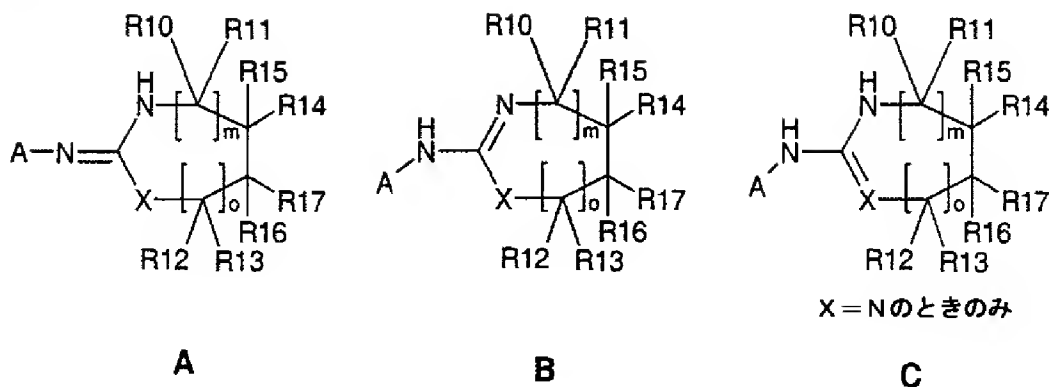
式 I の化合物は塩の形で単離することができる。それらは酸や塩基との反応による通例の方法で得られる。有用な酸付加塩として、例えばハロゲン化物、特に塩酸塩又は臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、アジピン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリセロリン酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩及びパモ酸塩及びトリフルオロ酢酸塩が挙げられるが、活性成分を製造する場合は、生理学的に許容される塩であることが好ましい。化合物が酸性基を持っている場合は塩基との塩、例えばアルカリ金属塩、好ましくはナトリウム若しくはカリウム塩、又はアンモニウム若しくは有機アミン若しくはアミノ酸との塩等のアンモニウム塩を形成することができる。それらは又、両性イオンであってもよい。

30

【0040】

式 I の化合物は、例えば以下に示すような互変異性体、又は互変異性体構造の混合物であってもよい。

【化 6】

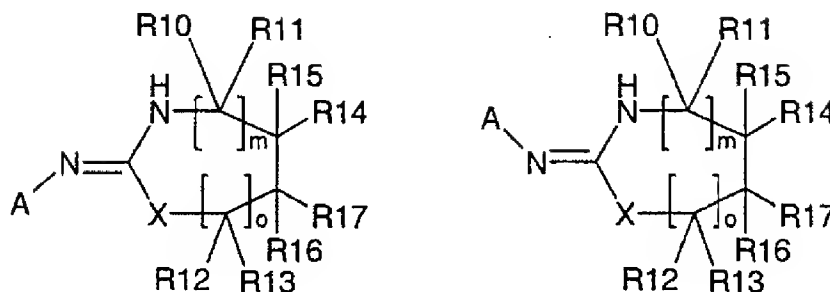


10

【0041】

式 I の化合物が互変異性体の A の形で存在する場合、それらは二重結合異性体として又は二重結合異性体構造の混合物として存在してもよい。

【化 7】



20

【0042】

式 I の化合物が 1 個又はそれ以上の不斉中心を含んでいる場合、それらはそれぞれ独立に S 又は R の何れかの立体配置をとることができる。それらの化合物は光学異性体として、ジアステレオマーとして、シス/トランス異性体として、ラセミ体として又はそれらの如何なる比率の混合物であってもよい。

30

【0043】

m、n 又は o が 0 の場合は、それぞれの場合において 2 つの隣接する原子間に直接の結合がある。

【0044】

アルキル基は直鎖状でも分枝鎖状でもよい。このことは、アルキル基が置換基を有する場合又は他の基の置換基になる場合、例えばフルオロアルキル基又はアルコキシル基等の場合にもいえる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル（又は 1-メチルエチル）、n-ブチル、イソブチル（又は 2-メチルプロピル）、sec-ブチル（又は 1-メチルプロピル）及びtert-ブチル（又は 1,1-ジメチルエチル）が挙げられる。好ましいアルキル基は、メチル、エチル及びイソプロピルである。アルキル基では、1 個又はそれ以上、例えば 1、2、3、4、5、6、7、8 又は 9 個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。このようなフルオロアルキル基の例として、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロイソプロピルが挙げられる。置換されたアルキル基は、例えばフッ素で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキルで、又は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルでどの位置が置換されていてもよい。

40

【0045】

アルケニル基は直鎖状でも分枝鎖状でもよい。このことは、例えばフルオロアルケニル基に置換基がある場合にもいえる。アルケニル基は不飽和でも異なる位置でのポリ不飽和

50

でもよい。アルケニル基の例としては、エチニル、*n*-プロパー-1-エニル、*n*-プロパー-2-エニル、イソプロパー-1-エニル（又は1-メチルエチニル）、*n*-ブター-1-エニル、*n*-ブター-2-エニル、*n*-ブター-3-エニル、*n*-ブター-1,3-ジエニル、イソブター-1-エニル（又は2-メチルプロパー-1-エニル）、イソブター-2-エニル（又は2-メチルプロパー-2-エニル）、*sec*-ブター-1-エニル（又は1-メチルプロパー-1-エニル）及びペンテニルが挙げられる。好ましいアルケニル基として、エチニル、*n*-プロパー-1-エニル、*n*-プロパー-2-エニル、*n*-ブター-1-エニル、*n*-ブター-2-エニル、*n*-ペンテニル、*n*-ペンタジエニル、イソペンテニル、*tert*-ペンテニル及びネオペンテニルが挙げられる。アルケニル基では、1個又はそれ以上の、例えば1、2、3、4、5、6、7、8又は9個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。置換アルケニル基はどの位置が、例えばフッ素で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキルで、又は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルで置換されていてもよい。

10

【0046】

アルキニル基は直鎖状でも分枝鎖状でもよい。このことは、例えばフルオロアルキニル基に置換基がある場合にもいえる。アルキニル基は不飽和でも異なる位置でのポリ不飽和でもよい。アルキニル基の例としては、エチニル、*n*-プロパー-1-イニル、*n*-プロパー-2-イニル、*n*-ブター-1-イニル、*n*-ブター-2-イニル、*n*-ブター-3-イニル、*n*-ブター-1,3-ジイニル、*sec*-ブター-2-イニル（又は1-メチルプロパー-2-イニル）、*n*-ペンチニル、*n*-ペンタジイニル、イソペンチニル、*tert*-ペンチニル及びネオペンチニルが挙げられる。好ましいアルキニル基は、*n*-プロパー-1-イニル、*n*-プロパー-2-イニル、*n*-ブター-1-イニル及び*n*-ブター-2-イニルである。アルキニル基では、1個又はそれ以上の、例えば1、2、3、4、5、6又は7個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。置換アルキニル基はどの位置が、例えばフッ素で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキルで、又は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルで置換されていてもよい。

20

【0047】

シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル又はシクロオクチルが挙げられる。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。シクロアルキル基では、1個又はそれ以上の、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14又は15個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。置換シクロアルキル基はどの位置が、例えばフッ素で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキルで、又は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルで置換されていてもよい。

30

【0048】

シクロアルケニル基は、異なる位置での不飽和及びポリ不飽和であってもよい。シクロアルケニル基の例としては、シクロブター-1-エニル、シクロブター-2-エニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル及びシクロオクテニルが挙げられる。好ましいシクロアルケニル基は、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル及びシクロヘキサジエニルである。シクロアルケニル基では、1個又はそれ以上の、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12又は13個の水素原子がフッ素原子で置換されていてもよい。置換シクロアルケニル基はどの位置が、例えばフッ素で、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル等のアルキルで、又は例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル等のシクロアルキルで置換されていてもよい。

40

【0049】

芳香環系は、フェニル、ナフチル及びヘテロアリール基であり、そして又1個又は2個の炭素原子が窒素で置換されてもよい芳香族の炭素6員環、又はチオフェン環である。

50

【0050】

フェニル基は無置換体又はモノー若しくはポリ置換体、例えば同一又は異なる基によるモノー、ジー、トリー、テトラー又はペンタ置換体でもよい。フェニル基が置換される場合には、1個又は2個の同一又は異なる置換基であることが好ましい。モノ置換フェニル基においては、置換基は2位、3位又は4位に位置することができる。ジ置換フェニル基は、2、3位；2、4位；2、5位；2、6位；3、4位又は3、5位が置換されてもよい。トリ置換フェニル基においては、置換基は2、3、4位；2、3、5位；2、4、5位；2、4、6位；2、3、6位又は3、4、5位の位置にあってもよい。ナフチル基は、例えば1位又は2位等、全ての位置を経由して結合してもよい。ナフチル基は同様に無置換体又はモノ置換体若しくはポリ置換体、例えば同一又は異なる基によるモノー、ジー、トリー、テトラー又はペンタ置換体でもよい。ナフチル基が置換される場合には、1個又は2個の同一又は異なる置換基であることが好ましい。

10

【0051】

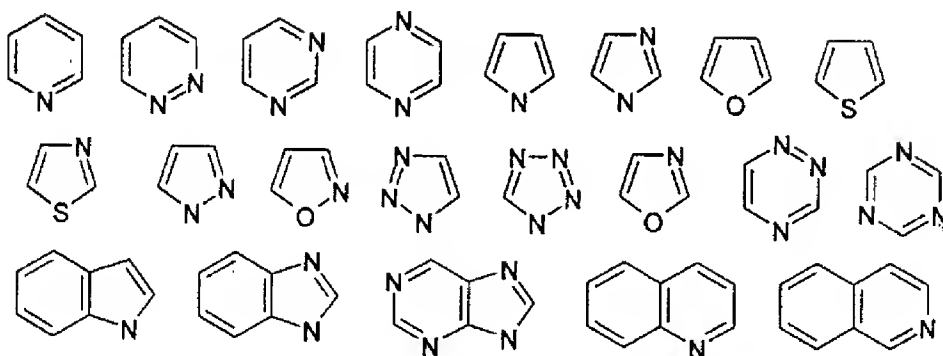
ヘテロアリール基は、その中の1、2、3又は4個の環原子が酸素原子、硫黄原子又は窒素原子である芳香環化合物であり、例えば1、2若しくは3個の窒素原子、1若しくは2個の酸素原子、1若しくは2個の硫黄原子、又は異なるヘテロ原子の組み合わせを有する。ヘテロアリール基は単環式又は二環式でもよい。ヘテロアリール基は、例えば1位、2位、3位、4位、5位、6位、7位又は8位等、全ての位置を経由して結合してもよい。ヘテロアリール基は、無置換体又はモノ置換体若しくはポリ置換体、例えば同一又は異なる基によるモノー、ジー又はトリ置換体でもよい。

20

【0052】

有用なヘテロアリール基としては、例えば以下のものが挙げられる。

【化8】



30

【0053】

好ましいヘテロアリール基は単環の芳香環化合物であり、例えばチオフェン及びイソオキサゾール等の5員環のヘテロアリール基は特に好ましい。

【0054】

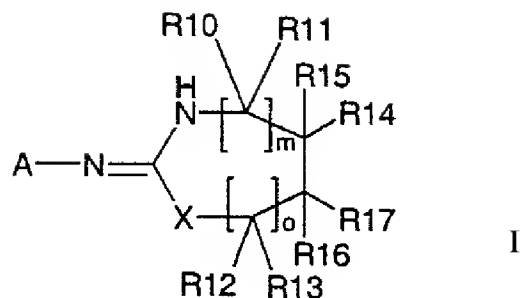
式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV又はIVa中に、基、置換基又は変数が一回以上存在する場合、それらはそれぞれ独立に上記で定義した通りであり、それぞれ同一か異なっているもよい。

40

【0055】

本発明は更に、式I：

【化 9】



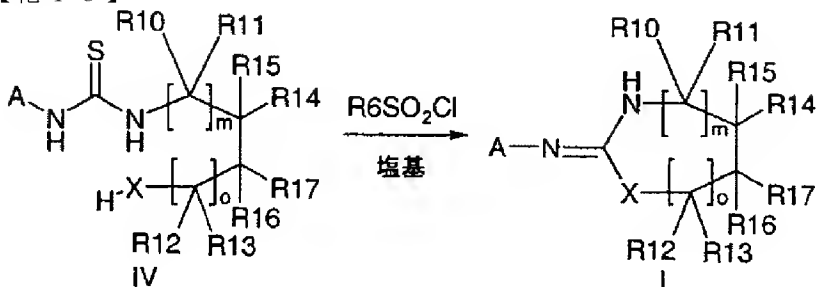
10

【0056】

の化合物の製造工程であって、以下の段階：

式IVのチオ尿素を、塩化スルホニル R 6 S O₂ C l を用いて塩基の存在下で式 I の化合物に変換する段階；

【化 10】



20

【0057】

ここで、A、X、o、m、R 6 及び R 1 0 ～ R 1 7 は、それぞれ前記の工程で特定した通りである；

を含む工程を提供する。

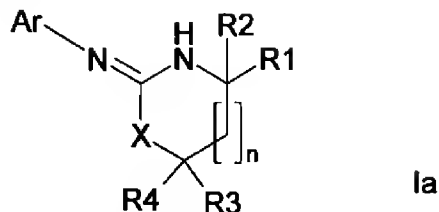
前記の工程の全ての定義及び説明は、対応して本工程に適用される。

【0058】

更なる実施態様において、本発明は式 I a ；

30

【化 11】

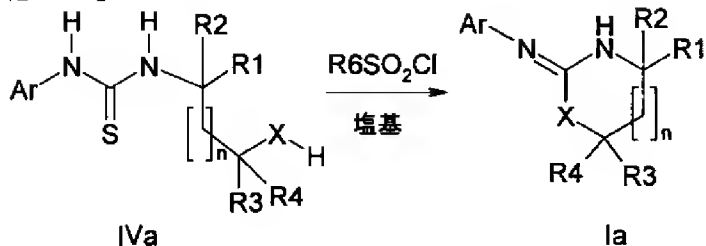


の化合物の製造工程であって、以下の段階：

式IVaのチオ尿素を、塩化スルホニル R 6 S O₂ C l を用いて塩基の存在下で式 I a の化合物に変換する段階；

40

【化 12】



ここで、A r、X、n、R 1 ～ R 4 及び R 6 は、それぞれ上記で定義した通りである；
を含む工程を提供する。

50

前記の工程の全ての定義及び説明は、対応して本工程に適用される。

【0059】

本発明に従った工程で得られる式 I の化合物は、例えばクロニジン及びその類似物のような活性医薬成分の製造等に有用な中間体、又はそれ自体が活性医薬成分である。例えば、国際公開 WO 03/101984 号及び WO 03/053434 号は、本明細書に記載された工程によって製造できる化合物について記載している。それらの化合物は N H E 阻害剤として、特に N H E 3 阻害剤として、例えば呼吸器疾患及びいびきの治療、並びに呼吸活力の改善、又は虚血性及び／又は再灌流のイベントによって、又は増殖性若しくは線維性のイベントによって誘導される急性又は慢性疾患の治療に好適である。

【0060】

〔実験の記載及び実施例〕

略語の説明：

E S I : エレクトロスプレーイオン化

r t : 保持時間

T H F : テトラヒドロフラン

T F A : トリフルオロ酢酸

【0061】

以下に報告する保持時間 (r t) は、以下の条件で行った L C - M S (液体クロマトグラフィー質量分析) 測定に関するものである。

分析方法：

方法 A :

固定相 : M e r c k P u r o s p h e r 5 μ 、2 x 55 mm

移動相 : 95 % H₂O (0.05 % T F A) → 95 % アセトニトリル、3 分間 ; → 95 % アセトニトリル、1.5 分間 ; 0.5 mL / 分。

【0062】

方法 B :

固定相 : M e r c k P u r o s p h e r 3 μ 、2 x 55 mm

移動相 : 95 % H₂O (0.08 % ギ酸) → 95 % アセトニトリル (0.1 % ギ酸)、5 分間 ; → 95 % アセトニトリル (0.1 % ギ酸)、2 分間 ; → 95 % H₂O (0.1 % ギ酸)、1 分間 ; 0.45 mL / 分。

【0063】

方法 C :

固定相 : Y M C J ' s p h e r e H 80、4 μ 、2.1 x 20 mm

移動相 : 96 % H₂O (0.05 % T F A) → 95 % アセトニトリル、2 分間 ; → 95 % アセトニトリル、0.4 分間 ; 1 mL / 分。

【0064】

方法 D :

固定相 : Y M C J ' s p h e r e H 80、4 μ 、2.1 x 20 mm

移動相 : 95 % H₂O (0.05 % T F A) → 95 % アセトニトリル、2.3 分間 ; → 95 % アセトニトリル、1 分間 ; 1 mL / 分。

【0065】

分取用 H P L C は次の条件下で実施した。

固定相 : M e r c k P u r o s p h e r R P 18 (10 μ m)、250 x 25 mm

移動相 : 90 % H₂O (0.05 % T F A) → 90 % アセトニトリル、40 分間 ; 25 mL / 分。

【0066】

〔実施例 1〕

イミダゾリジン-2-イリデンフェニルアミン、トリフルオロ酢酸塩

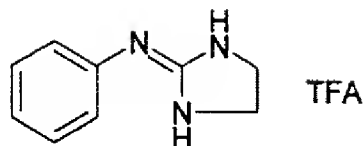
10

20

30

40

【化 1 3】



【0067】

a) 1-(2-アミノエチル)-3-フェニルチオ尿素

イソチオシアン酸フェニル (500 mg) を無水 THF (6 mL) に溶かした溶液を、
無水 THF (6 mL) に溶解したエチレンジアミン (5.56 g) の溶液にアルゴン雰囲気
10 気下で 20 分以上かけて滴下した。その後、反応混合物を水に加え、10% の塩酸で酸性
にし、酢酸エチルで抽出した。次に水相を炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで 3 回
抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥した後、ろ過し、濃縮した。続いて
、トルエンを使って共沸を 2 回行い、650 mg の目的生成物を得た。

LC-MS rt (方法 A) : 1.96 分

MS (ESI+) : 196.2

【0068】

b) イミダゾリジン-2-イリデンフェニルアミン・トリフルオロ酢酸塩

1-(2-アミノエチル)-3-フェニルチオ尿素 (50 mg) をアルゴン雰囲気下で
THF (1.5 mL) に溶かした溶液を、水 (0.6 mL) に溶かした水酸化ナトリウム (20
25.6 mg) の溶液と混合し、それに塩化 p-トルエンスルホン (53.7 mg) の T
H F 溶液を 5 分以内に滴下した。30 分間攪拌した後、反応混合物を水に加え、エーテル
で 6 回抽出した。続いて、有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過した後、濃
縮した。残留物を分取用クロマトグラフィーで精製し、生成物が含まれる画分を併せ、ア
セトニトリルを除去した後、凍結乾燥した。凍結乾燥の後、20 mg の目的生成物を得た
。

LC-MS rt (方法 A) : 1.72 分

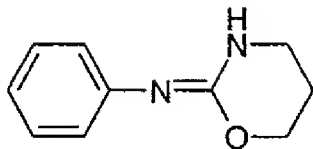
MS (ESI+) : 162.2

【0069】

〔実施例 2〕

[1,3]オキサジナン-2-イリデンフェニルアミン

【化 1 4】



【0070】

a) 1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルチオ尿素

イソチオシアン酸フェニル (200 mg) を無水 THF (2 mL) に溶かした溶液を、
無水 THF (2 mL) に溶かした 3-アミノ-1-プロパノール (114.5 mg) の溶
液にアルゴン雰囲気下で攪拌しながら滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶
媒を除去した後、残留物を塩酸水に溶解し、エーテルで洗浄した。その後、水相を炭酸カ
リウムで塩基性にし、エーテルで 3 回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾
燥した後、ろ過し、濃縮した。残留物を分取用クロマトグラフィーで精製し、生成物が含
まれる画分を併せ、アセトニトリルを除去した後、塩基性にして酢酸エチルで 3 回抽出し
た。有機相を併せ、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、ろ過した。溶媒を除去し、114
mg の目的生成物を得た。

LC-MS rt (方法 B) : 1.99 分

MS (ESI+) : 211.20

【0071】

b) [1,3]オキサジナン-2-イリデンフェニルアミン

水(0.6 mL)に溶かした水酸化ナトリウム(23.8 mg)の溶液を、THF(1.5 mL)に溶かした1-(3-ヒドロキシプロピル)-3-フェニルチオ尿素(50 mg)の溶液にアルゴン下で攪拌しながら加えた。続いて、THF(0.5 mL)に溶かした塩化p-トルエンスルホン(49.9 mg)の溶液を15分以上かけて滴下した。30分間攪拌した後、反応混合物を水に加え、エーテルで3回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過した後、濃縮した。シリカゲルを用いたクロマトグラフィー(開始時、塩化メチレン/メタノール=50:1;終了時、メタノール/飽和アンモニア水=100:1)を行い、27.4 mgの目的生成物を得た。

10

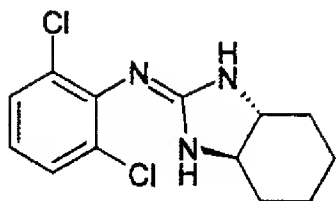
NMR(400 MHz, CDCl₃): 7.35~7.18(4H, m)、6.9~7.0(1H, m)、4.29(2H, t)、3.43(2H, t)、1.96(2H, q)。

【0072】

[実施例3]

(2,6-ジクロロフェニル)(オクタヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデン)アミン

【化15】



20

【0073】

a) 1-(2-アミノシクロヘキシル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)チオ尿素

1,3-ジクロロ-2-イソチオシアン酸ベンゼン(100 mg)を無水THF(3 mL)に溶かした溶液を、無水THF(3 mL)に溶かしたトランス-1,2-ジアミノシクロヘキサン(139.9 mg)の溶液に30分以上かけてゆっくり滴下した。溶液を室温で更に90分間攪拌した。次に、反応混合物を水に加え、塩酸で酸性にし、酢酸エチルで1回抽出した。その後、混合物を炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥した後、ろ過し、濃縮して128 mgの目的生成物を得た。

30

LC-MS rt(方法B): 1.88分

MS(ESI+): 318.20

【0074】

b) (2,6-ジクロロフェニル)(オクタヒドロベンゾイミダゾール-2-イリデン)アミン

水(0.6 mL)に溶かした水酸化ナトリウム(15.7 mg)の溶液を、THF(1.5 mL)に溶かした1-(2-アミノシクロヘキシル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)チオ尿素(50 mg)の溶液にアルゴン雰囲気下で攪拌しながら加えた。続いて、THF(0.5 mL)に溶かした塩化p-トルエンスルホン(32.9 mg)の溶液を15分以上かけて滴下した。60分間攪拌した後、反応混合物を水に加え、エーテルで3回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥し、ろ過した後、濃縮し44 mgの目的生成物を得た。

40

LC-MS rt(方法B): 1.95分

MS(ESI+): 284.20

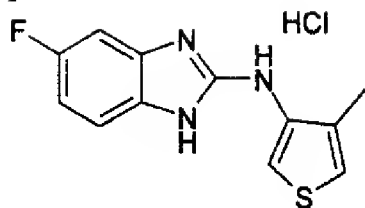
【0075】

[実施例4]

(5-フルオロ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)(4-メチルチオフェン-3-イル)アミン・塩酸塩

50

【化 16】



【0076】

a) 1-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)チオ尿素及び1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)チオ尿素 10

4-フルオロ-*o*-フェニレンジアミン(1.5 g)を無水THF(25 mL)に溶解し、無水THF(25 mL)に溶解した3-イソチオシアン酸-4-メチルチオフェン(1.8 g)の溶液に攪拌しながら滴下した。添加終了後、混合物を室温で3時間攪拌し、次いで少量の3-イソチオシアン酸-4-メチルチオフェンを追加し、更に1時間攪拌を継続した。1夜静置した後、THFを除去し、残留物をエタノールに溶解し、活性炭を添加した後、混合物を加熱沸騰させて熱ろ過した。冷却した後、エーテルを用いてろ液から沈殿させ、1.8 gの目的生成物を得た。

【0077】

b) (5-フルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)(4-メチルチオフェン-3-イル)アミン・塩酸塩 20

1-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)チオ尿素と1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-3-(4-メチルチオフェン-3-イル)チオ尿素との混合物(1.75 g)をTHF(50 mL)に溶解し、水(15 mL)に溶かした水酸化ナトリウム(0.622 g)の溶液と混合した。THF(10 mL)に溶かした塩化p-トルエンスルホン(1.304 g)の溶液を5分以内に滴下した。添加終了後、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水に加え、水相をエーテルで3回抽出した。エーテル相を併せて硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、ろ過した後、濃縮した。粗生成物を酢酸エチルに溶解し、エーテル性塩酸を用いてpH 2に調整した。生成物をエーテル添加により沈殿させ、これを乾燥して750 mgの目的生成物を得た。 30

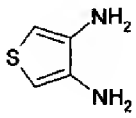
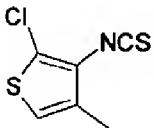
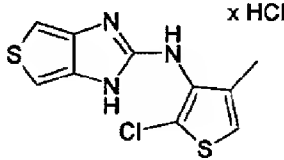
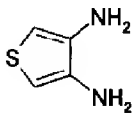
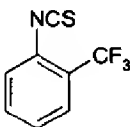
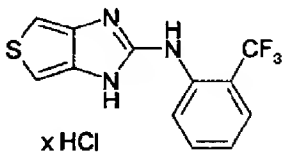
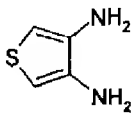
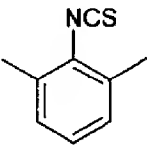
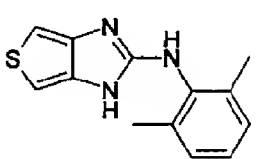
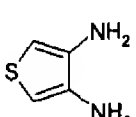
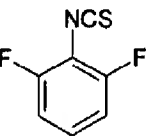
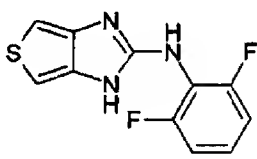
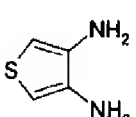
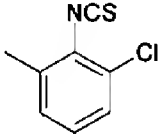
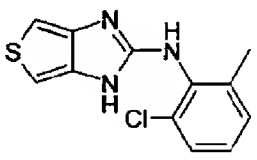
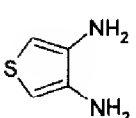
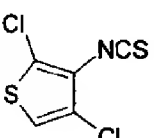
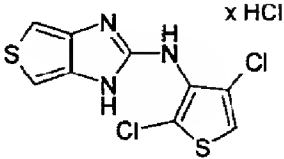
LC-MS rt (方法B): 1.48分

MS (ESI+): 248.11

市販の又は既知の出発原料から、上記の実施例と同様な方法で以下の化合物を製造した。

【0078】

【表 1】

実施例	アミン	イソチオシア ン酸エステル	生成物	融点 [℃]	LC-MS 保持時間 [分]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
5				>300		
6				194- 196		
7				>310		
8				296		
9				>310		
10				>300		

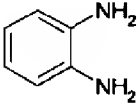
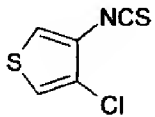
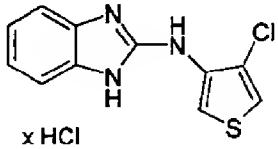
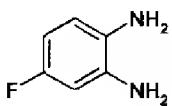
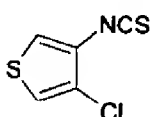
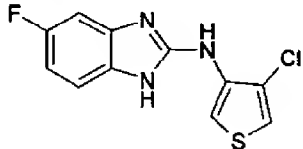
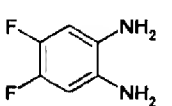
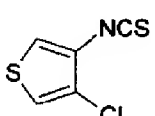
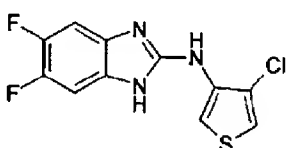
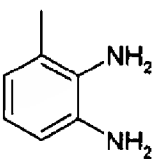
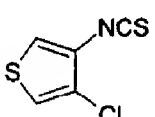
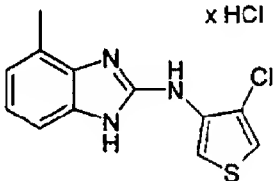
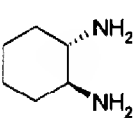
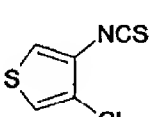
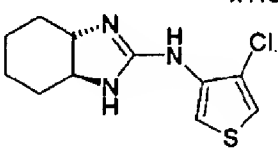
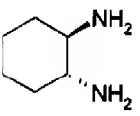
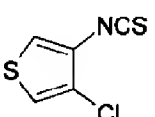
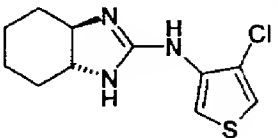
10

20

30

40

【表 2】

実施例	アミン	イソチオシア ン酸エステル	生成物	融点 [°C]	LC-MS 保持時間 [分]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
11			 x HCl	256- 260		
12					0.90 (C)	268.0
13					0.95 (C)	286.0
14			 x HCl	325- 327		
15			 x HCl	196- 200		
16			 x HCl	240- 244		

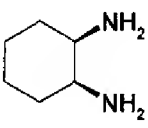
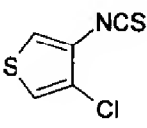
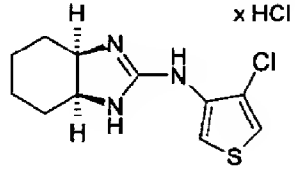
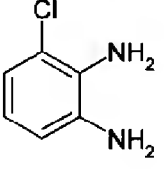
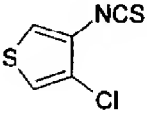
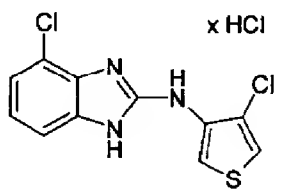
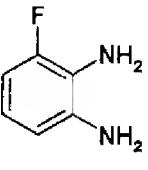
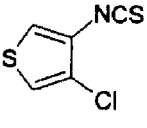
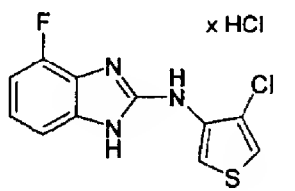

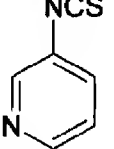
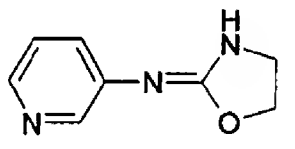

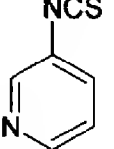
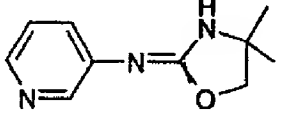

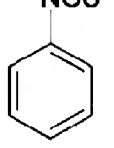
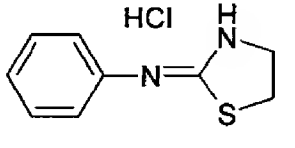
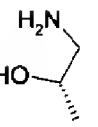
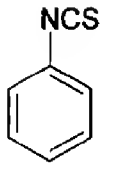
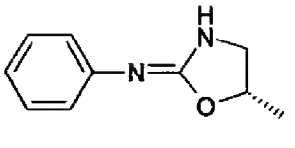
10

20

30

40

【表 3】

実施例	アミン	イソチオシア ン酸エステル	生成物	融点 [°C]	LC-MS 保持時間 [分]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
17				228- 231		
18				276- 280		
19					0.89 (C)	268.0
20					0.14 (C)	164.1
21					0.20 (C)	192.1
22					0.64 (C)	179.1
23					0.71 (C)	177.1

10

20

30

40

【表 4】

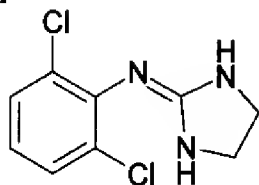
実施例	アミン	イソチオシア ン酸エステル	生成物	融点 [°C]	LC-MS 保持時間 [分]	MS (ESI ⁺ , M+H ⁺)
24					1.07 (C)	299.4
25					1.04 (C)	299.3
26					1.83 (D)	271.3
27					1.83 (D)	285.3
28					1.76 (D)	285.3

【0079】

〔実施例 29〕

(2,6-ジクロロフェニル) イミダゾリジン-2-イリデンアミン

【化 17】



【0080】

a) 1-(2-アミノエチル)-3-(2,6-ジクロロフェニル)チオ尿素

イソチオシアン酸 2,6-ジクロロフェニル (500 mg) を THF (5 mL) に溶か

10

20

30

40

50

した溶液を、無水THF（4 mL）に溶かしたエチレンジアミン（3.68 g）の溶液にアルゴン雰囲気下で攪拌しながら20分以内で滴下した。反応混合物を更に30分間攪拌した後、反応混合物を水に加え、10%塩酸で酸性にし、酢酸エチルで3回抽出した。水相を飽和炭酸カリウム溶液を用いて塩基性にし、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を減圧下で除去し、残留物に対してトルエンを用いて共沸を2回行った。高真空で乾燥させた後、白色固体の目的生成物（532 mg）を得た。

LC-MS r_t （方法C）：0.719分

MS（ESI⁺）：264.0

【0081】

b）（2,6-ジクロロフェニル）イミダゾリジン-2-イリデンアミン

1-（2-アミノエチル）-3-（2,6-ジクロロフェニル）チオ尿素（200 mg）をアルゴン雰囲気下でTHF（4 mL）に溶解し、水酸化ナトリウム（102 mg）の水（2 mL）溶液と混合した後、THF（4 mL）に懸濁させたポリスチレン結合塩化トルエンスルホニル（457 mg、2.9 mmol/g）の懸濁液を5分以内で滴下した。室温で2時間攪拌した後、更にポリスチレン結合塩化トルエンスルホニル（2 mLのTHF中に65 mg懸濁）を添加し、続いて1時間後に酸塩化物（2 mLのTHF中に124 mgを懸濁）を更に添加した。1夜静置した後、反応混合物をろ過し、樹脂をジクロロメタンに2回懸濁させ、液相を併せて濃縮し乾燥した。残留物を水/ジクロロメタンに溶かした後、2相を分離し、水相をジクロロメタンで3回抽出した。有機相を併せて硫酸マグネシウム上で乾燥した後、溶媒を減圧で除去し、次いで高真空下で乾燥して標記の化合物104 mgを得た。

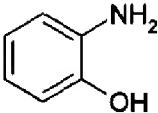
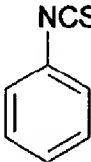
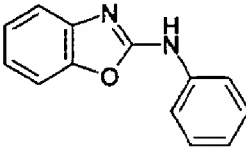
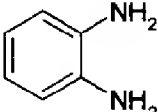
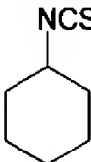
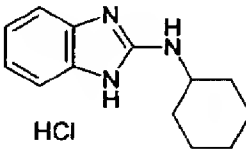
LC-MS r_t （方法C）：0.65分

MS（ESI⁺）：230.1

【0082】

実施例29と同様の手法で、以下の化合物を得た。

【表5】

実施例	アミン	イソチオシア ン酸エステル	生成物	LC-MS 保持時間 [分]	MS (ES ⁺ , M+H ⁺)
30				1.42 (C)	211.1
31				0.95 (C)	216.1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004955

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D233/50 C07D265/08 C07D235/30 C07D409/12 C07D495/04
C07D413/12 C07D277/18 C07D265/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KIM T H ET AL: "A mild cyclodesulfurization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas to 2-phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 33, 13 August 2001 (2001-08-13), pages 7137-7141, XP004298061 ISSN: 0040-4020 figures 1,2 ----- -/--	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 October 2004

Date of mailing of the international search report

23. 11. 2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 540-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 540-3016

Authorized officer

Grassl, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>KIM T H ET AL: "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 40, no. 47, 19 November 1999 (1999-11-19), pages 8201-8204, XP004188408 ISSN: 0040-4039</p> <p>-& "Corrigendum to "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas"" TETRAHEDRON LETTERS, vol. 42, 2001, page 2413, XP002302483 table 1</p>	1-9
A	<p>KIM T H ET AL: "N-Acyl-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-N-methyl-2-thiazolamine as a chemoselective acylating agent" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 52, 23 December 2002 (2002-12-23), pages 9553-9557, XP004395733 ISSN: 0040-4039 table 1</p>	1-9
A	<p>GOERDELER J ET AL: "Über Thioacyl-isocyanate, V. Substituierte Thiazolin-dione-(4.5) und ihre thermische Spaltung in Isocyanate und Senföle" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, vol. 99, no. 11, 10 November 1966 (1966-11-10), pages 3572-3581, XP002276496 ISSN: 0009-2940 page 3572</p>	1-9
A	<p>MATSUO M ET AL: "New 2-arylinoimidazolidines. I. Synthesis and antihypertensive properties of 2-(2-phenoxyphenylimino)imidazolidines and related compounds" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, vol. 33, no. 10, October 1985 (1985-10), pages 4409-4421, XP002276472 ISSN: 0009-2363 figure 2</p>	1-9

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004955

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SETH P P ET AL: "Efficient solution phase synthesis of 2-(N-acyl)-aminobenzimidazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 43, no. 41, 7 October 2002 (2002-10-07), pages 7303-7306, XP004389280 ISSN: 0040-4039 figure 1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/4955

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4 (in part), 5, 6-9 (in part) :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/4955

The International Searching Authority has determined that this international application contains multiple (groups of) inventions, namely:

1. Claims 1-3, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for sulphur.

2. Claims 1-4, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is (substituted) phenyl.

3. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is naphthyl.

4. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is heteroaryl.

5. Claims 1-4, 8, 9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen, m and n are zero and A is alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl or cycloalkenyl.

6. Claims 1-4, 6-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X stands for oxygen and the total of m + n is not zero.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP04/4955

7. Claims 1-9 (all in part)

Method of producing compounds of formula I in which X is NR5.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004955

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D233/50 C07D265/08 C07D235/30 C07D409/12 C07D495/04
 C07D413/12 C07D277/18 C07D265/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>KIM T H ET AL: "A mild cyclodesulfurization of N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas to 2-phenylamino-2-oxazolines using TsCl/NaOH"</p> <p>TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 57, Nr. 33, 13. August 2001 (2001-08-13), Seiten 7137-7141, XP004298061</p> <p>ISSN: 0040-4020</p> <p>Abbildungen 1,2</p> <p style="text-align: center;">----- -/-</p>	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☐ Stehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. Oktober 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23. 11. 2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentkan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Grassi, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/004955

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	KIM T H ET AL: "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 40, Nr. 47, 19. November 1999 (1999-11-19), Seiten 8201-8204, XP004188408 ISSN: 0040-4039 -& "Corrigendum to "One-pot synthesis of 2-phenylaminothiazolines from N-(2-hydroxyethyl)-N'-phenylthioureas"" TETRAHEDRON LETTERS, Bd. 42, 2001, Seite 2413, XP002302483 Tabelle 1	1-9
A	KIM T H ET AL: "N-Acyl-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-N-methyl-2-thiazolamine as a chemoselective acylating agent" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 43, Nr. 52, 23. Dezember 2002 (2002-12-23), Seiten 9553-9557, XP004395733 ISSN: 0040-4039 Tabelle 1	1-9
A	GOERDELER J ET AL: "Über Thioacyl-isocyanate, V. Substituierte Thiazolin-dione-(4.5) und ihre thermische Spaltung in Isocyanate und Senföle" CHEMISCHE BERICHTE, VERLAG CHEMIE GMBH. WEINHEIM, DE, Bd. 99, Nr. 11, 10. November 1966 (1966-11-10), Seiten 3572-3581, XP002276496 ISSN: 0009-2940 Seite 3572	1-9
A	MATSUO M ET AL: "New 2-arylminoimidazolidines. I. Synthesis and antihypertensive properties of 2-(2-phenoxyphenylimino)imidazolidines and related compounds" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, JP, Bd. 33, Nr. 10, Oktober 1985 (1985-10), Seiten 4409-4421, XP002276472 ISSN: 0009-2363 Abbildung 2	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP2004/004955

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SETH P P ET AL: "Efficient solution phase synthesis of 2-(N-acyl)-aminobenzimidazoles" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 43, Nr. 41, 7. Oktober 2002 (2002-10-07), Seiten 7303-7306, XP004389280 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1 -----	1-9

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/004955

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☒ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
1-4(Teil), 5, 6-9(Teil)
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004 /004955

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Schwefel entspricht.

2. Ansprüche: 1-4,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A (substituiertes) Phenyl bedeutet.

3. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Naphthyl bedeutet.

4. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Heteroaryl bedeutet.

5. Ansprüche: 1-4,8,9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht, m und n Null sind und A Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl oder Cycloalkenyl bedeutet.

6. Ansprüche: 1-4,6-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X Sauerstoff entspricht und die Summe aus m + n nicht Null ist.

7. Ansprüche: 1-9(alle Teil)

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin X NR5 ist.

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<i>C 0 7 D 277/18 (2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 277/18</i>	
<i>C 0 7 D 263/28 (2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 263/28</i>	
<i>C 0 7 D 265/12 (2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 265/12</i>	
<i>C 0 7 D 263/58 (2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 263/58</i>	
<i>C 0 7 D 409/12 (2006.01)</i>	<i>C 0 7 D 409/12</i>	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ウーヴェ・ハイネルト

ドイツ連邦共和国 6 5 1 8 7 ヴィースバーデン・モスバハーシュトラッセ 5 4

(72) 発明者 ハンス・ヨッヘン・ラング

ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・リュエデスハイマーシュトラッセ 7

F ターム (参考) 4C033 AC04 AC18

4C056 AA01 AA02 AB01 AC02 AD01 AD03 BB11 CA24 DC05

4C063 AA01 BB09 CC52 CC92 DD12 DD26 EE05

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD06 EE13 FF04 HH19 JJ01 JJ07

KK01 LL07